

• 论 著 •

结直肠癌患者血清 MIP-3 α 、IL-37、CCL5 表达及临床意义张欣慰¹, 梁天宇²

1. 辽宁省肿瘤医院(中国医科大学肿瘤医院)中西医结合科, 辽宁沈阳 110000;

2. 辽宁中医药大学附属医院脑外科, 辽宁沈阳 110000

摘要:目的 探究结直肠癌患者血清巨噬细胞炎性蛋白-3 α (MIP-3 α)、白细胞介素-37(IL-37)、CC 类趋化因子配体 5(CCL5)水平并分析其临床意义。方法 前瞻性选择辽宁省肿瘤医院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治的结直肠癌患者 158 例作为癌症组,并根据随访情况分为多发组(41 例)和无复发组(117 例)。另选择同时期在辽宁省肿瘤医院健康查体的健康志愿者 158 例作为对照组;利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 MIP-3 α 、IL-37、CCL5 水平;采用 Pearson 相关分析癌症组血清中 MIP-3 α 、IL-37、CCL5 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响结直肠癌患者术后复发的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MIP-3 α 、IL-37、CCL5 联合对结直肠癌患者术后复发的预测价值。结果 癌症组血清 MIP-3 α 、CCL5 水平明显高于对照组,IL-37 水平明显低于对照组($P < 0.05$);与无复发组相比,复发组 TNM 分期为Ⅲ期的患者比例较高($P < 0.05$),且复发组血清 MIP-3 α 、CCL5 水平明显升高,IL-37 水平明显降低($P < 0.05$);癌症组血清 MIP-3 α 与 IL-37 水平呈负相关($r = -0.540, P < 0.05$),与 CCL5 水平呈正相关($r = 0.623, P < 0.05$),IL-37 与 CCL5 水平呈负相关($r = -0.551, P < 0.05$);TNM 分期为Ⅲ期、MIP-3 α 水平升高、CCL5 水平升高是影响结直肠癌患者术后复发的危险因素($P < 0.05$),IL-37 水平升高是影响结直肠癌患者术后复发的保护因素($P < 0.05$);血清 MIP-3 α 、IL-37、CCL5 联合预测结直肠癌患者术后复发的曲线下面积(AUC)为 0.889(95%CI: 0.830~0.948),MIP-3 α 、IL-37、CCL5 单独预测结直肠癌患者术后复发的 AUC 分别为 0.780(95%CI: 0.692~0.868)、0.755(95%CI: 0.673~0.838)、0.803(95%CI: 0.730~0.876),三者联合预测的 AUC 较 MIP-3 α ($Z = 2.015, P = 0.022$),IL-37($Z = 2.596, P = 0.005$),CCL5($Z = 1.805, P = 0.036$)单独预测的 AUC 更大。MIP-3 α 高表达患者无复发生存率(55/86, 63.95%)低于 MIP-3 α 低表达患者(62/72, 86.11%;Log-Rank $\chi^2 = 11.709, P < 0.05$);IL-37 高表达无复发生存率(86.62%, 77/89)高于 IL-37 低表达患者(57.97%, 40/69;Log-Rank $\chi^2 = 19.917, P < 0.05$);CCL5 高表达患者无复发生存率(51/84, 60.71%)低于 CCL5 低表达患者(66/74, 89.19%;Log-Rank $\chi^2 = 19.366, P < 0.05$)。结论 结直肠癌术后复发患者血清 MIP-3 α 、CCL5 呈高表达,IL-37 呈低表达,三者均与患者术后无复发生存率有关,且三者联合可用于结直肠癌患者术后复发的预测,临床应用价值较高。

关键词: 结直肠癌; 复发; 巨噬细胞炎性蛋白-3 α ; 白细胞介素-37; CC 类趋化因子配体 5

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.014

中图法分类号:R735.3

文章编号:1673-4130(2024)24-3015-06

文献标志码:A

Expression and clinical significance of MIP-3 α , IL-37 and CCL5

in serum of patients with colorectal cancer

ZHANG Xinwei¹, LIANG Tianyu²

1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Liaoning Cancer Hospital (Cancer Hospital of China Medical University), Shenyang, Liaoning 110000, China;

2. Department of Brain Surgery, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110000, China

Abstract: **Objective** To analyze the levels and clinical significance of macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α), interleukin-37 (IL-37) and CC chemokine ligand 5 (CCL5) in serum macrophages of patients with colorectal cancer. **Methods** A total of 158 patients with colorectal cancer admitted to Liaoning Cancer Hospital from January 2018 to December 2020 were prospectively selected as the cancer group, and were divided into the recurrence group (41 cases) and the non recurrence group (117 cases) according to the follow-up situation. 158 healthy volunteers who underwent physical examination in Liaoning Cancer Hospital during the same

period were selected as control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect serum levels of MIP-3 α , IL-37 and CCL5. Pearson correlation was applied to analyze the correlation between serum levels of MIP-3 α , IL-3 and CCL5 in cancer group. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the factors affecting postoperative recurrence in colorectal cancer patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of serum MIP-3 α , IL-37 and CCL5 in combination for postoperative recurrence in colorectal cancer patients. **Results** The serum levels of MIP-3 α and CCL5 in the cancer group were obviously higher than those in the control group, while the level of IL-37 was obviously lower than that in the control group ($P<0.05$). Compared with the non recurrence group, the proportion of patients with TNM stage III in the recurrence group was higher ($P<0.05$), and the serum levels of MIP-3 α and CCL5 in the recurrence group were obviously increased, while the level of IL-37 was obviously reduced ($P<0.05$). Serum MIP-3 α was negatively correlated with IL-37 level ($r=-0.540, P<0.05$) and was positively correlated with CCL5 level ($r=0.623, P<0.05$), and IL-37 was negatively correlated with CCL5 level ($r=-0.551, P<0.05$). TNM stage III, increased level of MIP-3 α and increased level of CCL5 were risk factors for postoperative recurrence in colorectal cancer patients ($P<0.05$), while increased level of IL-37 was a protective factor for postoperative recurrence in colorectal cancer patients ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the combination of serum MIP-3 α , IL-37 and CCL5 in predicting postoperative recurrence in colorectal cancer patients was 0.889 (95%CI: 0.830-0.948), the AUC of MIP-3 α , IL-37, and CCL5 alone in predicting postoperative recurrence in colorectal cancer patients was 0.780 (95%CI: 0.692-0.868), 0.755 (95%CI: 0.673-0.838), and 0.803 (95%CI: 0.730-0.876), respectively. AUC of the combination of the three was higher than that of MIP-3 α ($Z=0.015, P=0.022$), IL-37 ($Z=2.596, P=0.005$), and CCL5 ($Z=1.805, P=0.036$) alone. The relapse-free survival rate of patients with high MIP-3 α expression (55/86, 63.95%) was lower than that of patients with low MIP-3 α expression (62/72, 86.11%, Log-Rank $\chi^2=11.709, P<0.05$). The relapse-free survival rate of patients with high IL-37 expression (77/89, 86.62%) was higher than that of patients with low IL-37 expression (40/69, 57.97%, Log-Rank $\chi^2=19.917, P<0.05$). The relapse-free survival in patients with high CCL5 expression (51/84, 60.71%) was lower than that in patients with low CCL5 expression (66/74, 89.19%, Log-Rank $\chi^2=19.366, P<0.05$). **Conclusion** The high expression of MIP-3 α and CCL5 and low expression of IL-37 in the serum of patients with postoperative recurrence of colorectal cancer are all related to the postoperative relapse-free survival rate of patients, and the combination of the three could be used to predict postoperative recurrence of colorectal cancer patients, and the clinical application value is relatively high.

Key words: colorectal cancer; recurrence; macrophage inflammatory protein-3 α ; interleukin-37; CC chemokine ligand 5

结直肠癌是第二大恶性肿瘤死亡原因^[1]。目前治疗结直肠癌的主要方法是手术,但部分患者可能在术后出现局部复发或转移^[2]。因此,寻找可以监测结直肠癌患者预后的指标具有重要意义。巨噬细胞炎症蛋白-3 α (MIP-3 α)又称为 C-C 类趋化因子配体 20 (CCL20),可选择性结合和激活趋化因子受体 6 从而发挥其生理病理学作用^[3-4]。白细胞介素-37(IL-37)是一种抗炎细胞因子,可调节巨噬细胞极化,对炎症性疾病、自身免疫性疾病和癌症具有广泛的保护作用^[5-6]。CC 类趋化因子配体 5(CCL5)是 CC 类趋化因子家族的成员,可促进肿瘤进展,重塑细胞外基质,从而支持肿瘤干细胞扩张,导致肿瘤细胞耐药性^[7]。有研究发现,来源于结直肠癌肿瘤芽的 CCL5 通过 CCR5 受体募集成纤维细胞,正向调节溶质载体家族

25 成员 24(SLC25A24)表达,使成纤维细胞转分化为血管内皮细胞,从而促进肿瘤血管生成^[8]。然而, MIP-3 α 、IL-37、CCL5 三者联合检测与结直肠癌患者术后复发的关系研究鲜见报道,因此,本研究通过检测结直肠癌患者血清 MIP-3 α 、IL-37、CCL5 水平,分析其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取辽宁省肿瘤医院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治的结直肠癌患者 158 例作为癌症组,其中男 89 例 (56.33%),女 69 例 (43.67%);年龄 44~73 岁,平均(56.73 $\pm$ 10.28)岁;体质量指数 (BMI) 20~26 kg/m²,平均(23.17 $\pm$ 2.09)kg/m²。另选取同期在辽宁省肿瘤医院进行体检的健康志愿者 158 例作为对照组,其中男 81 例

(51.27%),女 77 例(48.73%);年龄 46~75 岁,平均(58.45±10.81)岁;BMI 19~26 kg/m²,平均(22.87±2.12)kg/m²。癌症组和对照组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有受试者及家属均知晓本研究,并签署知情同意书。本研究符合《赫尔辛基宣言》中医学研究相关的伦理原则,且经辽宁省肿瘤医院伦理委员会审核通过后实施。

1.2 入组标准 纳入标准:(1)癌症组均符合结直肠癌的诊断标准^[9],且经病理检查确诊为结直肠癌,预计生存期≥1 年;(2)身体状况良好,且接受结直肠癌手术治疗,TNM 分期为Ⅰ~Ⅲ期;(3)临床资料完整。

排除标准:(1)伴有其他原发性恶性肿瘤或腹部手术史;(2)入组前病灶出现远处转移或近 3 个月接受过相关治疗;(3)伴有血液系统疾病或免疫系统疾病或神经系统疾病;(4)因身体各方面原因无法接受手术治疗,如低蛋白血症等;(5)近期有严重感染或发生严重外科创伤;(6)近期服用过可能影响 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平变化的药物。

1.3 方法

1.3.1 术后复发评估及分组 158 例患者经手术治疗后随访 3 年。随访方式以门诊复查和电话询问为主,随访内容包括病史和体格检查,肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、癌症抗原 199(CA199)等水平的监测,盆腔、腹部超声或 CT,手术部位核磁检查及肠镜检查。随访间隔为每 3 个月 1 次,随访终点事件为结直肠癌复发(结直肠再次发现癌细胞)、转移(其他位置出现癌细胞)、癌因死亡(因结直肠癌进展病死)或随访时间满 3 年。根据随访情况将发生复发、转移、癌因死亡的患者分为复发组(41 例),其余纳入无复发组(117 例)。

1.3.2 临床资料收集 根据辽宁省肿瘤医院病历系统收集入组患者临床资料,包括年龄、性别(男/女)、BMI、饮酒史(有/无)、肿瘤部位(结肠/直肠)、肿瘤最大径(>5 cm/≤5 cm)、分化程度(高-中分化/低分化)、TNM 分期(Ⅰ~Ⅱ期/Ⅲ期)、脉管浸润(有/无)、手术方式(常规开腹/腹腔镜微创)、术后放化疗(有/无)、肠梗阻(有/无)等。

1.3.3 血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平检测 采集癌症组手术治疗当天早晨空腹静脉血 5 mL,对照组体检时空腹静脉血 5 mL,利用 Avanti JXN-30/26 型高效离心机[贝克曼库尔特国际贸易(上海)有限公司]离心收集血清,保存于-20℃备用。离心条件为 1 006.2 r/min,10 min,4℃。利用 DNM-9606 型酶标分析仪(由北京普朗新技术有限公司提供)及 MIP-3α-酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号 YT-H14206,天津越腾生物技术有限公司)、IL-37-ELISA

试剂盒(货号 LZ-E030726,上海联祖生物科技有限公司)、CCL5-ELISA 试剂盒(货号 LZ-E028622,上海联祖生物科技有限公司)检测血清中 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平。严格按照试剂盒说明书配制一系列浓度的标准品溶液,采用酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司]读取 450 nm 处的吸光度(A)值,以不同浓度的标准品为横坐标,以测得的 A 值为纵坐标,绘制 MIP-3α、IL-37、CCL5 标准品曲线。于-80℃冰箱中取出适量血清样本,解冻,测定各样本在 450 nm 处的 A 值,依据标准回归曲线计算血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析癌症组血清中 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析(逐步向前法)探究影响结直肠癌患者术后复发的因素;通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线获取血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 联合及单独检测对结直肠癌患者术后复发的曲线下面积(AUC),并以 Z 检验对其进行比较分析;采用 Kaplan-Meier 法分析血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平与患者无复发生存率的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 癌症组与对照组血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平比较 癌症组血清 MIP-3α、CCL5 水平明显高于对照组($P<0.05$),IL-37 水平明显低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 癌症组与对照组血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MIP-3α (pg/mL)	IL-37 (pg/mL)	CCL5 (ng/mL)
癌症组	158	67.58±16.63	25.29±5.99	47.08±10.08
对照组	158	15.32±4.87	67.34±18.56	16.38±4.72
<i>t</i>		37.909	27.102	34.670
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 复发组与无复发组临床资料及血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平比较 与无复发组相比,复发组 TNM 分期为Ⅲ期的患者比例较高($P<0.05$),且复发组血清 MIP-3α、CCL5 水平明显升高($P<0.05$),IL-37 水平明显降低($P<0.05$);两组年龄、性别、BMI、饮酒史、肿瘤部位、肿瘤最大径、分化程度、脉管浸润、手术方式、术后放化疗、肠梗阻等比较,差异均无统计学意

义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 复发组与无复发组临床资料及血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

临床资料	复发组 (<i>n</i> =41)	无复发组 (<i>n</i> =117)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	57.92±10.34	56.31±10.26	0.863	0.390
性别			0.161	0.689
男	22(53.66)	67(57.26)		
女	19(46.34)	50(42.74)		
BMI(kg/m ²)	23.21±2.08	23.16±2.09	0.132	0.895
饮酒史			2.474	0.116
有	23(56.10)	49(41.88)		
无	18(43.90)	68(58.12)		
肿瘤部位			0.058	0.809
结肠	17(41.46)	46(39.32)		
直肠	24(58.54)	71(60.68)		
肿瘤最大径(cm)			1.357	0.244
>5	25(60.98)	59(50.43)		
≤5	16(39.02)	58(49.57)		
分化程度			2.745	0.098
高-中分化	21(51.22)	77(65.81)		
低分化	20(48.78)	40(34.19)		
TNM 分期			8.195	0.004
I~II 期	15(36.59)	73(62.39)		
III 期	26(63.41)	44(37.61)		
脉管浸润			3.584	0.058
有	22(53.66)	43(36.75)		
无	19(46.34)	74(63.25)		
手术方式			0.564	0.453
常规开腹	13(31.71)	30(25.64)		
腹腔镜微创	28(68.29)	87(74.36)		
术后放化疗			2.547	0.110
有	22(53.66)	46(39.32)		
无	19(46.34)	71(60.68)		
肠梗阻			1.418	0.234
有	23(56.10)	53(45.30)		
无	18(43.90)	64(54.70)		
MIP-3α(pg/mL)	82.64±20.18	62.30±15.38	6.694	<0.001
IL-37(pg/mL)	21.14±5.57	26.75±6.14	5.153	<0.001
CCL5(ng/mL)	56.13±9.69	43.91±10.22	6.675	<0.001

2.3 癌症组血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平之间的相关性 癌症组血清 MIP-3α 与 IL-37 水平呈负相关($r=-0.540, P<0.05$),与 CCL5 水平呈正相关($r=0.623, P<0.05$),IL-37 与 CCL5 水平呈负相关($r=-0.551, P<0.05$)。

2.4 影响结直肠癌患者术后复发的多因素 Logistic 回归分析 以结直肠癌患者术后是否发生复发、转移或癌因死亡为因变量(是=1,否=0),以 TNM 分期(III 期=1, I~II 期=0)、MIP-3α(>71.820 pg/mL=1, ≤71.820 pg/mL=0)、IL-37(>24.038 pg/mL=0, ≤24.038 pg/mL=1)、CCL5(>47.665 ng/mL=1, ≤47.665 ng/mL=0)为自变量行多因素 Logistic 回归分析(逐步向前法)。结果显示,TNM 分期为 III 期、MIP-3α 水平升高、CCL5 水平升高是影响结直肠癌患者术后复发的危险因素($P<0.05$),IL-37 水平升高是影响结直肠癌患者术后复发的保护因素($P<0.05$),见表 3。

2.5 血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 联合及单独预测结直肠癌患者术后复发的 ROC 曲线分析 血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 联合预测结直肠癌患者术后复发的 AUC 为 0.889(95%CI:0.830~0.948),MIP-3α、IL-37、CCL5 单独预测结直肠癌患者术后复发的 AUC 分别为 0.780(95%CI:0.692~0.868)、0.755(95%CI:0.673~0.838)、0.803(95%CI:0.730~0.876),三者联合预测的 AUC 较 MIP-3α($Z=2.015, P=0.022$),IL-37($Z=2.596, P=0.005$),CCL5($Z=1.805, P=0.036$)单独预测的 AUC 更大。见表 4。

表 3 影响结直肠癌患者术后复发的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
TNM 分期	1.139	0.415	7.534	0.006	3.124	1.385~7.046
MIP-3α	0.749	0.354	4.472	0.034	2.114	1.056~4.231
IL-37	-0.467	0.132	12.506	<0.001	0.627	0.484~0.812
CCL5	1.051	0.446	5.555	0.018	2.861	1.194~6.857

表 4 血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 联合预测结直肠癌患者术后复发的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95% <i>CI</i>	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
MIP-3α	0.780	0.692~0.868	71.820 pg/mL	73.20	77.80
IL-37	0.755	0.673~0.838	24.038 pg/mL	78.00	76.10
CCL5	0.803	0.730~0.876	47.665 ng/mL	75.60	77.80
三者联合	0.889	0.830~0.948	—	92.70	75.20

注:—表示无数据。

2.6 血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平与患者无复发生存率的关系 采用 Kaplan-Meier 法分析 MIP-3α、IL-37、CCL5 表达与患者无复发生存率的关系,结果显示,MIP-3α 高表达患者无复发生存率(55/86, 63.95%)低于 MIP-3α 低表达患者(62/72, 86.11%; Log-Rank $\chi^2=11.709, P<0.05$);IL-37 高表达患者无复发生存率(77/89, 86.62%)高于 IL-37 低表达患

者(40/69, 57.97%; Log-Rank $\chi^2 = 19.917, P < 0.05$); CCL5 高表达患者无复发生存率(51/84, 60.71%)低于 CCL5 低表达患者(66/74, 89.19%; Log-Rank $\chi^2 = 19.366, P < 0.05$)。见图 1。

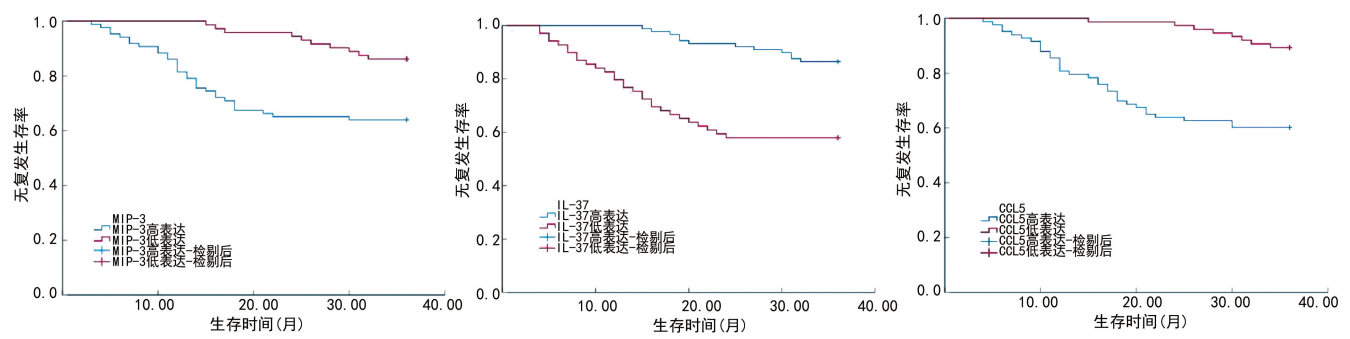


图 1 血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 水平与患者无复发生存率的关系

3 讨论

结直肠癌是世界上发病率较高的癌症之一,也是造成患者死亡的重要原因^[10]。近年来,随着人们饮食习惯的改变,结直肠癌发病率和病死率呈逐年上升的趋势^[1]。虽然手术治疗能够有效提高患者的治愈率或延长其生存时间,但部分患者会发生复发或转移,因此预后不佳^[11]。故临床上急需寻找能够预测结直肠癌患者预后的指标,为预防术后复发和及早干预提供参考。

MIP-3α 是一种小分子蛋白,主要在肺、肝脏及外周血细胞表达,能够诱导白细胞趋化至炎症部位并调节炎症反应,同时也可促进肿瘤生长,提高癌细胞的侵袭能力^[12]。已有多项研究证明 MIP-3α 在癌症患者中表达异常^[13-14]。本研究发现,癌症组血清 MIP-3α 水平较对照组明显升高,且复发组血清 MIP-3α 水平也明显高于无复发组,提示 MIP-3α 可能参与结直肠癌的发生和复发。本研究还发现,TNM 分期为Ⅲ期、MIP-3α 水平升高是影响结直肠癌患者术后复发的危险因素,提示 TNM 分期较高、MIP-3α 水平升高可能增加结直肠癌患者术后复发的风险,分析其作用机制可能为在肿瘤微环境中,术后残余结直肠癌细胞和基质细胞分泌趋化因子及促炎细胞因子等,MIP-3α 经促炎细胞因子诱导表达上调,随后趋化其受体 CCR6⁺ 细胞向炎症出现的部位定向迁移;同时,MIP-3α 与 CCR6 结合引起细胞内骨架蛋白聚合,调节结直肠癌细胞运动与迁移,从而引起结直肠癌复发^[15]。

IL-37 是 IL-1 家族的最新成员之一,可在白细胞、上皮细胞和许多其他组织细胞(包括正常动脉、淋巴结、肺、肠等)中表达,具有抑制固有免疫应答和调节获得性免疫应答的作用,故被归类为抗炎细胞因子^[16]。正常情况下,IL-37 通过与促炎细胞因子竞争来平衡微环境中的宿主免疫及炎症,因此在与多种人类疾病(包括自身免疫性疾病、炎症性疾病、感染和癌症)病理生理学相关的炎症中发挥着关键作用^[17]。有研究显示,IL-37 参与癌症的发生发展^[18-19]。本研究中,癌症组血清 IL-37 水平低于对照组,复发组 IL-37

水平较无复发组更低,提示 IL-37 可能参与结直肠癌的发生和术后复发。本研究还考虑到 IL-37 对结直肠癌患者术后复发的可能影响,分析后发现,IL-37 水平升高是影响结直肠癌患者术后复发的保护因素,提示 IL-37 水平的升高可降低结直肠癌患者术后复发的风险。分析其中原因可能是 IL-37 可通过降低基质金属蛋白酶 2 的表达抑制结直肠癌肿瘤细胞的迁移和侵袭^[19],临床上或许能够以 IL-37 作为靶向治疗结直肠癌的手段。

趋化因子是一类具有细胞趋化作用的小分子细胞因子家族蛋白,其主要功能是靶向转运免疫细胞和促进淋巴组织发育^[7]。趋化因子家族对免疫细胞募集的调控是一个复杂的过程,不同的趋化因子可以募集不同的 T 细胞亚群进入肿瘤微环境发挥不同的免疫作用或直接靶向肿瘤和基质细胞^[20]。例如,CCL5 通过旁分泌的方式诱导单核细胞分泌基质金属蛋白酶 9,并将其趋化到肿瘤微环境中,进一步促进癌细胞的增殖、迁移和存活^[20-23]。本研究发现,癌症组血清 CCL5 高表达,且复发组较无复发组更高,提示 CCL5 可能参与结直肠癌的发生和术后复发。进一步分析发现,CCL5 水平升高是影响结直肠癌患者术后复发的危险因素,提示 CCL5 水平的升高可能增加结直肠癌患者术后复发的风险。分析这一结果的可能机制为结直肠癌相关巨噬细胞分泌 CCL5,CCL5 通过自分泌或旁分泌的方式将炎症因子和促癌细胞因子等趋化到特定区域,从而引起结直肠癌的复发^[20],但其在结直肠癌复发的具体作用机制仍有待增加基础试验做进一步的分析。

此外,本研究还发现,结直肠癌患者血清 MIP-3α 水平与 IL-37 呈负相关,与 CCL5 呈正相关,IL-37 水平与 CCL5 呈负相关,提示 MIP-3α、IL-37、CCL5 三者可能具有协同作用,通过影响结直肠癌肿瘤微环境炎症因子水平,共同参与结直肠癌的发生与进展。进一步分析发现,血清 MIP-3α、IL-37、CCL5 联合预测结直肠癌患者术后复发的 AUC 较 MIP-3α、IL-37、CCL5 单独预测的 AUC 更大,且 MIP-3α、CCL5 高表

达患者无复发生存率低于 MIP-3 α 、CCL5 低表达患者,IL-37 高表达患者无复发生存率高于 IL-37 低表达患者,提示 MIP-3 α 、IL-37、CCL5 三者联合可作为预测结直肠癌患者术后复发的新方法,为临床预后提供参考。

综上所述,结直肠癌术后复发患者血清 MIP-3 α 、CCL5 水平异常升高,IL-37 水平异常降低,三者均与患者术后无复发生存率有关,且三者联合可用于结直肠癌患者术后复发的预测,临床应用价值较高。但是,本研究选取的样本量偏小,且仅选取接受手术治疗的结直肠癌患者可能造成结果出现一定偏倚,今后需扩大样本量进一步验证本研究结果的准确性。此外,本研究仅靠患者血清标本初步分析了血清 MIP-3 α 、IL-37、CCL5 水平变化与结直肠癌术后复发的关系,今后将考虑增加相关基础研究,以探讨结直肠癌术后复发进程中血清 MIP-3 α 、IL-37、CCL5 水平与其他炎症因子的调控机制。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.

[2] MAHMOUD N N. Colorectal cancer: preoperative evaluation and staging[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2022, 31(2): 127-141.

[3] GAO W, XU Y, LIANG J, et al. Serum CC chemokines as potential biomarkers for the diagnosis of major depressive disorder[J]. Psychol Res Behav Manag, 2022, 15(1): 2971-2978.

[4] WANG J Y, CHEN H, DAI S Z, et al. Immunotherapy combining tumor and endothelium cell lysis with immune enforcement by recombinant MIP-3 α Newcastle disease virus in a vessel-targeting liposome enhances antitumor immunity[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(3): e003950.

[5] DANG J, HE Z, CUI X, et al. The role of IL-37 and IL-38 in colorectal cancer[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9(1): 811025-811031.

[6] FARAHANI N, MOHAGHEGHI F, MOSAYEBI G, et al. Reduced IL-37 gene expression and CD8 T lymphocytes in patients with metastatic breast cancer[J]. Breast Dis, 2021, 40(4): 235-240.

[7] ZENG Z, LAN T, WEI Y, et al. CCL5/CCR5 axis in human diseases and related treatments[J]. Genes Dis, 2022, 9(1): 12-27.

[8] GAO L F, ZHONG Y, LONG T, et al. Tumor bud-derived CCL5 recruits fibroblasts and promotes colorectal cancer progression via CCR5-SLC25A24 signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 81-101.

[9] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会儿科分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(10): 783-799.

[10] RAHIB L, WEHNER M R, MATRISIAN L M, et al. Es-

timated projection of US cancer incidence and death to 2040[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(4): e214708.

[11] CIARDIELLO F, CIARDIELLO D, MARTINI G, et al. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(4): 372-401.

[12] NOWAK M, JANAS L, SOJA M, et al. Chemokine expression in patients with ovarian cancer or benign ovarian tumors[J]. Arch Med Sci, 2021, 18(3): 682-689.

[13] POVESHCHENKO A F, KAZAKOV O V, ORLOV N B, et al. Cytokines of the lymph and blood serum as markers of oncogenesis and efficiency of therapy in chemically induced breast cancer in wistar rats[J]. Bull Exp Biol Med, 2020, 168(5): 681-687.

[14] 赵车冬, 张键, 吴文婧, 等. 胃癌根治术后血清 MIP-3 α 、CA125、Stathmin 水平与复发转移的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(11): 13-16.

[15] JIA S N, HAN Y B, YANG R, et al. Chemokines in colon cancer progression[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(3): 400-407.

[16] MA Y, SU H, WANG X, et al. The role of IL-35 and IL-37 in breast cancer-potential therapeutic targets for precision medicine[J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 1051282-105288.

[17] GU M, JIN Y, GAO X, et al. Novel insights into IL-37: an anti-inflammatory cytokine with emerging roles in anti-cancer process [J]. Front Immunol, 2023, 14(1): e1278521.

[18] MU X, ZHAO Q, CHEN W, et al. IL-37 confers anti-tumor activity by regulation of m⁶A methylation[J]. Front Oncol, 2021, 10(1): e526866.

[19] WANG X, WEI Z, TANG Z, et al. IL-37b Δ 1-45 suppresses the migration and invasion of endometrial cancer cells by targeting the Rac1/NF- κ B/MMP2 signal pathway[J]. Lab Invest, 2021, 101(6): 760-774.

[20] LI Y, LEI Y, SUN J, et al. A promising research direction for colorectal cancer immunotherapy: the regulatory mechanism of CCL5 in colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12(1): e1020400.

[21] QIU J, XU L, ZENG X, et al. CCL5 mediates breast cancer metastasis and prognosis through CCR5/Treg cells [J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 972383-972393.

[22] XU H, ZHAO J, LI J, et al. Cancer associated fibroblast-derived CCL5 promotes hepatocellular carcinoma metastasis through activating HIF1 α /ZEB1 axis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 478-490.

[23] XU W, WU Y, LIU W, et al. Tumor-associated macrophage-derived chemokine CCL5 facilitates the progression and immunosuppressive tumor microenvironment of clear cell renal cell carcinoma[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(13): 4884-4900.